

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (JP)

(19) [Publication Office] Japanese Patent Office (JP)

(12) 【公報種別】 特許公報 (B2)

(12) [Kind of Document] Patent communique (B2)

(11) 【特許番号】 第 2 6 4 2 3 5 4 号

(11) [Patent number] 2nd 642354 number

(24) 【登録日】 平成 9 年 (1997) 5 月 2 日

(24) [Register day] 1997 (1997) May 2 day

(45) 【発行日】 平成 9 年 (1997) 8 月 20 日

(45) [Publication Date] Heisei 9 year (1997) August 20 day

(54) 【発明の名称】 徐放性バツカル剤の製法

(54) [Title of Invention] PRODUCTION METHOD OF CONTROLLED RELEASE BUCCAL

(51) 【国際特許分類第 6 版】

(51) [International Patent Classification 6th Edition]

A61K 9/22

A61K 9/22

31/21

31/21

31/34

31/34

47/32

47/32

47/38

47/38

【F I】

[FI]

A61K 9/22 U

A61K 9/22 U

31/21

31/21

31/34

31/34

47/32 C

47/32 C

47/38 C

47/38 C

【発明の数】 1

[Number of invention] 1

【全頁数】 7

[Number of Pages in Document] 7

(21) 【出願番号】 特願昭 6 2 - 1 4 4 1 6 1

(21) [Application Number] Patent application Showa 62 - 1441 61

(22) 【出願日】 昭和 6 2 年 (1987) 6 月 1 1 日

(22) [Application Date] 1987 year (1987) June 11 day

(65) 【公開番号】 特開昭 6 3 - 3 1 0 8 1 7

(65) [Publication Number] Japan Unexamined Patent Publication Showa 63-310817

(43) 【公開日】 昭和 6 3 年 (1988) 1 2 月 1 9 日

(43) [Publication Date of Unexamined Application] 1988 year (1988) December 19 day

(73) 【特許権者】

(73) &lt; Patent Right Holder &gt;

【識別番号】 999999999

【氏名又は名称】 株式会社 三和化学研究所

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地

(72) 【発明者】

【氏名】 黒野 昌庸

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 小島 明男

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 佐藤 誠

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 杉本 学

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 幸崎 敏之

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 河村 政樹

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 澤井 喜一

【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社  
三和化学研究所内

[Applicant Code] 999999999

[Name] SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO. LTD. (DN 69-059-1961)

[Address] Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5

(72) [Inventor]

[Name] Kuroono Masayasu

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(72) [Inventor]

[Name] Kojima Akio

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(72) [Inventor]

[Name] Sato sincerity

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(72) [Inventor]

[Name] Sugimoto study

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(72) [Inventor]

[Name] Kousaki Toshiyuki

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(72) [Inventor]

[Name] Kawamura Masaki

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(72) [Inventor]

[Name] Sawai Yoshikazu

[Address] Inside of Nagoya City Higashi-ku Higashi Sotobori-cho 3 5 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd. (DN 69-059-1961)

(74) 【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】佐々木 功

【審査官】 後藤 圭次

(56) 【参考文献】

【文献】特開 昭54-41320 (JP, A)

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジニトログリセリン、トリニトログリセリン及びジニトロイソソルバイドから選択された全身作用性薬物をヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンから選択された水溶性高分子物質に倍散させ、これに更に上記の水溶性高分子物質を添加して混合し、必要に応じて添加物を配合して混合し、次いで常法により成形して製剤化することを特徴とする、口腔粘膜に接着させて用いられる徐放性バツカル剤の製法。

【請求項2】 全身作用性薬物を製剤全体に対して0.1-50重量%用いることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の徐放性バツカル剤の製法。

【請求項3】 水溶性高分子物質を製剤全体に対して3-99重量%用いることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の徐放性バツカル剤の製法。

【発明の詳細な説明】 (産業上の利用分野)

本発明はバツカル剤、即ち口腔粘膜に接着投与され、主剤である薬物が粘膜を経て吸収される形式の固形製剤の製法に係り、殊に本来単独では爆発性を有する全身作用性薬物の薬効が長時間に亘り持続する、徐放性バツカル剤の製法に係る。

(従来技術)

薬物の放出を制御して薬効を持続させる、所謂「持続性製剤」は既に知られており、その投与/吸収ルートとしては内服/消化管ルート、貼付/経皮ルート及び口腔粘膜経由ルートがある。

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name] SASAKI ISAO

[Examiner] Goto Keiji

(56) &lt; Cited Reference(s) &gt;

[Reference] Japan Unexamined Patent Publication Showa 54-41320(JP,A)

(57) [Claim(s)]

[Claim 1] In water soluble polymer substance which is selected from hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, poly vinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone above-mentioned water soluble polymer substance to this, time scattering doing the systemic drug which is selected from dinitroglycerine and trinitroglycerine and dinitroisosorbide, furthermore adding it mixes, combines according to need additive and mixes, forming with conventional method next, it designates that formulating it does as feature, glueing to the oral cavity mucosa, production method of controlled release buccal which is used.

[Claim 2] Production method of controlled release buccal which systemic drug 0.1-50 wt% designates that it uses as feature vis-a-vis total formulation, states in Claim 1 of patent claim

[Claim 3] Production method of controlled release buccal which water soluble polymer substance 3-99 weight% designates that it uses as feature vis-a-vis total formulation, states in Claim 1 or 2 of Patent Claim

[Description of the Invention] (Industrial Area of Application)

This invention glue is prescribed by buccal namely oral cavity mucosa, drug which is a primary agent builds mucosa and relates to production method of the solid preparation of form which is absorbed, in particular originally with the alone drug effect of systemic drug which possesses explosive extends to the lengthy and continues, it relates to production method of controlled release buccal.

(Prior Art)

Controlling discharge of drug it continues drug effect, the generally known "retention formulation" is known already, is a oral administration / alimentary canal route, a patch/percutaneous route and a route through the oral mucosa as administration/absorption route.

これらのルートの中で内服投与剤の徐放化については各種の提案がなされてきており、その技術も既にほぼ確立されるに至っている。貼付投与剤については、初回肝通過効果の大きい薬物に関して近年薬物の徐放化のみならず、経皮適用によるバイオアベイラビリティ（生体による利用率）の向上が唱えられて硬膏剤及び軟膏剤が提案され、現在では合目的な製剤も開発されるに至っている。一方、口腔内投与製剤としては、本発明が関与するバツカル剤、トローチ剤、舌下錠及び口腔内軟膏剤が実用化されており、口腔内粘膜に接着させて用いる徐放性製剤も既に提案されていて、例えば特公昭59-24964公報には薬物とヒドロキシプロピルセルロースとからなる散剤、細粒剤及び顆粒剤が開示されている。

（発明が解決しようとする課題及び発明の目的）

上記の特公昭59-24964公報の第4欄末行～第5欄第1行には薬物としてニトログリセリンが例示されているが、ジニトログリセリン、トリニトログリセリン及びジニトロイソソルバイドのように爆発性を有する薬物を主剤とする製剤の場合には当該公報の実施例に記載されているような方法で徐放性製剤化することができないために、先ず薬物を乳糖又はエタノールに倍散させ、この倍散体から出発して製剤化されているのが実状である。

しかしながら、例えば乳糖倍散体から出発して徐放化のために水溶性高分子物質を用いるとしてもバツカル剤においては製剤の最終寸法が限定されるために高分子物質の使用量が制限を受け、その結果徐放化効果を十分に発揮させることが不可能であった。

尚、上記の特公昭59-24964公報の実施例において具体的に開示されている製剤における薬物の有効放出時間は1～2時間であり、比較的短時間に過ぎない。

従って、本発明の目的は内服の場合に肝初回通過効果が高く、そのバイオアベイラビリティに問題の生じる薬物であって、単独では爆発性を有する全身作用性薬物であるジニトログリセリン、トリニトログリセリン及びジニトロイソソルバイドを対象とし、これらの薬物を口腔内で徐々に放出させることにより肝初回通過量が高くならないようになし且つ薬物の薬効が長時間、例えば少なくとも2時間以上であり、24時間程度まで持続するようになされた、口腔粘膜に接着させ

You have done various propositions among these route concerning the controlled release of orally administered agent, also technology being already almost established has reached point of. Recently controlled release of drug furthermore concerning patch-administered drug, in regard to drug where effect of first passage through the liver is large, improvement of bioavailability (It depends on organism use ratio) with transdermal suitability being advocated, plaster and ointment is proposed, presently also goal-consistent formulation is developed. On one hand, ointment inside buccal, lozenge, hypoglossal tablet and the oral cavity where this invention participates as dosage formulation inside the oral cavity, is utilized, glueing to oral mucosa and also controlled release formulation which it uses being already proposed, powder, fine granule and granule which consist of drug and hydroxypropyl cellulose are disclosed in for example Japan Examined Patent Publication Sho 59-24964 disclosure.

（Problems That Invention Seeks to Solve, objective of invention）

As drug nitroglycerine is illustrated to fourth column last line - column 5 line 1 of the above-mentioned Japan Examined Patent Publication Sho 59-24964 disclosure, but, Like dinitroglycerine and trinitroglycerine and dinitroisobornide in case of formulation which designates the drug which possesses explosive as primary agent, with kind of method which is stated in Working Example of this said disclosure, controlled release formulating time scattering designating drug as because it is not possible to do, first in the lactose or ethanol, starting from this carrier, what formulating it is done is actual condition.

But, starting from for example lactose carrier, assuming, that it uses water soluble polymer substance because of controlled release, fact that because final dimension of formulation is limited regarding buccal, amount used of polymeric substance receives restriction, shows result controlled release effect in satisfactory was impossible.

Furthermore, effective release time of drug in formulation which is disclosed concretely in Working Example of above-mentioned Japan Examined Patent Publication Sho 59-24964 disclosure is 1-2 hours, it is no more than relatively a short time.

Therefore, As for objective of this invention in case of oral administration effect of first passage through the liver high, Being a drug which problem occurs in bioavailability being. With alone it is a systemic drug which possesses explosive dinitroglycerine, It designates trinitroglycerine and dinitroisobornide as object, first passage through the liver quantity that it tries it does not become high these drug by discharging gradually inside the oral cavity, at same time drug

て用いる徐放性バツカル剤の製法を提供することにある。

(課題を解決し、目的を達成する手段及び作用)

本発明によれば、上記の課題は、ジニトログリセリン、トリニトログリセリン及びジニトロイソソルバイドから選択された全身作用性薬物をヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンから選択された水溶性高分子物質に倍散させ、これに更に上記の水溶性高分子物質を添加して混合し、必要に応じて添加物を配合して混合し、次いで常法により成形して製剤化することの特徴とする、口腔粘膜に接着させて用いられる徐放性バツカル剤の製法により解決されると共に、上記の目的が達成される。

上記の全身作用性薬物の配合量は製剤全体の0.1-50重量%、殊に0.5-30重量%であるのが好ましい。一方、製剤中における上記の水溶性高分子物質の含有量は製剤重量に対して3-99%、殊に30-90%であるのが好ましい。

本発明方法において、まず、薬物が上記のような水溶性高分子物質を用いて倍散体となされ、次いで、これに更に水溶性混合物が添加されて混合されるのは製剤化された場合に薬物の放出が十分に緩徐となり薬効が2-24時間に亘って持続するようになすためであり、又先ず倍散体化しておかないと爆発の危険性が薬物に存在するからである。

本発明方法により、徐放性バツカル剤を製造するためには、当然のことながら、種々の添加物を配合することができる。この添加物としては賦形剤、滑沢剤、矯味・矯臭剤等があり、賦形剤としては具体的には澱粉、デキストリン、乳糖、マンニトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、油類等を挙げることができ、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ワックス類等を挙げることができ、又矯味・矯臭剤としてはクエン酸、フマル酸、酒石酸、メントール、ハッカ、カンキツ香料等を挙げることができる。

本発明方法により製造される徐放性バツカル剤の形状は口腔内に長時間保持させ、その際に違和感が少ないようになすために、錠剤状又はこれに類する外観を有し、その寸法としては直径が12mm以下、殊に、10mm以下であり、厚みは2.5mm以下、殊に2.0mm以下であるのが好ましい。又、口腔粘膜に接着固定して用い且つ必要に応じて口腔粘膜から剥離除去し

effect of drug lengthy, for example was 2 hours or more at least, in order to continue to 24 hours extent, you could do, glueing to oral cavity mucosa, it is to offer production method of controlled release buccal which it uses.

(means and action which solves problem, achieves objective.)

In this invention we depend, As for above-mentioned problem, dinitroglycerine, systemic drug which is selected from trinitroglycerine and dinitroisosorbide hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, In water soluble polymer substance which is selected from poly vinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone timescattering doing, furthermore adding above-mentioned water soluble polymer substance to this, it mixes, combines according to need additive and mixes, forming with conventional method next, it designates that formulating it does as feature, glueing to the oral cavity mucosa, as it is solved by production method of controlled release buccal which is used, the above-mentioned objective is achieved.

Compounded amount of above-mentioned systemic drug 0.1-50 wt% of total formulation, being in particular 0.5-30 wt% is desirable. On one hand, as for content of above-mentioned water soluble polymer substance in the formulation, it is desirable to be a 3-99% and in particular 30-90% vis-a-vis formulation weight.

In this invention method putting First, drug as description above making use of water soluble polymer substance carrier they do to, Because next, furthermore water-soluble mixture being added by this, as for those where it is mixed when formulating it is done, discharge of drug to become gentle Xu in satisfactory, drug effect extending to 2-24 hours, in order to continue, to be, in order to form, in addition unless to carrier it converts first, risk of explosion exists in drug

With this invention method, in order to produce controlled release buccal, obvious thing, various additive can be combined. As this additive vehicle, There is a lubricant and a flavor and fragrance, etc as vehicle concretely it can list the starch, dextrin, lactose, mannitol, propylene glycol, polyethylene glycol and the oil, etc as lubricant list talc, stearic acid, magnesium stearate and the waxes etc it can, in addition as flavor and fragrance citric acid, fumaric acid, the tartaric acid, menthol, Mentha spp. (mint) and Citrus spp., Poncirus spp., fortunella spp. (citrus) fragrance etc it can list.

Shape of controlled release buccal which is produced by this invention method lengthy keeping inside oral cavity, in order for sense of misfit to be little at that occasion, in order to form, tablet or has external appearance which type is done in this, diameter is 12 mm or less, in particular and 10 mm or less as the dimension, as for thickness it is desirable to be a 2.5 mm or

得るようになるために、接着強さとして0.1-100g/mm<sup>2</sup>、殊に0.5-20g/mm<sup>2</sup>程度（応力速度20mm/minにて測定）、保持力として0.01-1.0sec/g、殊に0.02-0.2sec/g程度（圧着重量400gの場合）の接着性を有しているのが好ましい。尚、本発明方法において用いられる既述の水溶性高分子物質を主体とする徐放性担体は口腔粘膜に接着させる場合に唾液や分泌液を吸収しながら膨潤して口腔粘膜に対する接着性を示すが、用いられる水溶性高分子物質の種類によっては上記の所望範囲の接着強さや保持力を示すに至らない場合がある。この場合には接着層が常法により施される。この接着層を形成する物質としてはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン等のように接着性の比較的高い物質やその混合物が採択される。

#### (実施例等)

次に製造例、比較製造例及び試験例に関連して本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。

尚、下記において記載の略号と、その意味との対応は下記の通りである。

GTN: トリニトログリセリン

GDN: ジニトログリセリン

HPC: ヒドロキシプロピルセルロース

HPMC: ヒドロキシプロピルメチルセルロース

#### 製造例 1

10%GTN・HPC-M倍散体を先ず調製し、この倍散体10.0gに対してHPC-Mを4.0g添加して混合し、次いで軽質無水珪酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して混合し、回転プレス機により圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバッカル剤を製造した。

#### 比較製造例 1

10%GTN・HPC-M倍散体で調製する代わりに、10%GTN・乳糖倍散体を調製した以外は、製造例1と全く同様に処理し

less and in particular 2.0 mm or less. fixing doing in also, oral cavity mucosa, it uses, at same time in order the stripping and removal to be possible to do from according to need oral cavity mucosa, in order to form, as the adhesive strength, it is desirable to have possessed adhesiveness of 0.01-1.0 s/g and the in particular 0.02-0.2 s/g extent (When of pressure bonding weight 400g) 0.1-100 g/mm<sup>2</sup> and in particular 0.5-20 g/mm<sup>2</sup> extent (With stress rate 20 mm/min measurement), as gripping force. Furthermore, controlled release support which designates previously mentioned water soluble polymer substance which is used in this invention method as main component while when it glues to the oral cavity mucosa, absorbing saliva and secretion liquid swelling doing, shows the adhesiveness for oral cavity mucosa, but showing adhesive strength and gripping force of above-mentioned desire range there are times when it does not reach the point of depending upon types of water soluble polymer substance which is used. In this case adhesive layer it is administered by conventional method. As substance which forms this adhesive layer hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone and pullulan or otherway, substance and blend where adhesiveness is high relatively are adopted.

#### (Such as Working Example)

Next this invention furthermore is explained in detail and concretely pertaining to Production Example and Comparative Production Example and Test Example.

Furthermore, correspondence with code and that meaning of stating in description below is below-mentioned sort.

GTN: Trinitroglycerine

GDN: Dinitroglycerine

HPC: Hydroxypropyl cellulose

HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose

#### Production Example 1

It manufactured 10 % GTN \* HPC -M carrier first, 4.0g adding HPC -M vis-a-vis this carrier 10.0g it mixed, next added light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g and mixed, each diameter 10 mm, it produced buccal of tablet which possesses the weight 150 mg doing with rotating press by compression molding

#### Comparative Production Example 1

Instead of manufacturing with 10 % GTN \* HPC -M carrier, other than manufacturing the 10 % GTN \* lactose carrier, treating

て各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバツカル剤を製造した。

#### 製造例 2

10%GTN・HPMC (60SH-4000) 倍散体を先ず調製し、この倍散体10.0gに対してHPMC (60SH-4000) を2.7gに添加して混合し、次いでステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合することにより薬物保持用粉末を得た。一方、プルラン1.3gと軽質無水硅酸0.3gとを混合して接着層用粉末を得た。この接着層用粉末を上層原料とし且つ上記の薬物保持用粉末を下層原料とし、慣用の多層錠用回転プレス機により圧縮成型することにより各々直径10mm、下層重量約135mg、上層重量約15mgを有する2層錠剤状のバツカル剤を製造した。

#### 比較製造例 2

10%GTN・乳糖倍散体を調製し、この倍散体10.0gに対してHPMC (60SH-4000) 2.7gを添加して混合し、次いでステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合することにより薬物保持用粉末を得た以外は、製造例2と全く同様に処理して各々直径10mm、下層重量約135mg、上層重量約15mgを有する2層錠剤状のバツカル剤を製造した。

#### 製造例 3

ジニトロイソソルバイド2.0gにポリビニルアルコール12.0gを徐々に添加しながら混合して薬物を充分に分散させた後に、軽質無水硅酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合し、次いで回転プレス機により圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバツカル剤を製造した。

#### 製造例 4

10%GTN・HPC-L倍散体を先ず調製し、この倍散体10.0gに対してHPC-Lを4.0g添加して混合し、次いで軽質無水硅酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して混合した後に回転プレス機により圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバツカル剤を製造した。

#### 製造例 5

10%GTN・HPC-H倍散体を先ず調製し、この倍散体10.0gに対してHPC-Hを4.0g添加して混合し、次いで軽質無水硅酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して混合し

completely in same way as Production Example 1, each diameter 10 mm, it produced buccal of tablet which possesses weight 150 mg

#### Production Example 2

It manufactured 10 % GTN \* HPMC (60SH-4000) carrier first, adding HPMC (60SH-4000) to 2.7g vis-a-vis this carrier 10.0g, it mixed, added magnesium stearate 0.7g next, it acquired the powder for drug retention furthermore by mixing. On one hand, mixing with pullulan 1.3g and light anhydrous silicic acid 0.3g, it acquired the powder for adhesive layer. powder for this adhesive layer was designated as top layer starting material, at same time the powder for above-mentioned drug retention was designated as bottom layer starting material, each diameter 10 mm, bottom layer weight approximately 135 mg, buccal of 2 layers tablet which possesses top layer weight approximately 15 mg was produced doing with the rotating press for usual multilayer pill by compression molding.

#### Comparative Production Example 2

It manufactured 10 % GTN \* lactose carrier, adding HPMC (60SH-4000) 2.7g vis-a-vis this carrier 10.0g, it mixed, added magnesium stearate 0.7g next and other than acquiring powder for the drug retention furthermore by mixing, treating completely in same way as the Production Example 2, each diameter 10 mm, bottom layer weight approximately 135 mg, it produced the buccal of 2 layers tablet which possesses top layer weight approximately 15 mg.

#### Production Example 3

While adding poly vinyl alcohol 12.0g gradually in di nitroisorbide 2.0g, mixing, after the dispersion, adding light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g in satisfactory, furthermore it mixed drug, each diameter 10 mm, it produced buccal of tablet which possesses weight 150 mg doing next with rotating press by compression molding.

#### Production Example 4

It manufactured 10 % GTN \* HPC-L carrier first, 4.0g adding HPC-L vis-a-vis this carrier 10.0g, it mixed, next added light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g and after mixing, each diameter 10 mm, it produced buccal of tablet which possesses the weight 150 mg doing with rotating press by compression molding.

#### Production Example 5

It manufactured 10 % GTN \* HPC-H carrier first, 4.0g adding HPC-H vis-a-vis this carrier 10.0g, it mixed, next added light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g and

た後に回転プレス機により圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバツカル剤を製造した。

#### 試験例1 (主役の放出試験)

##### (a) 供試試料

製造例1、2、4及び5並びに比較例1及び2により得られたトリニトログリセリン製剤が用いられた。

##### (b) 試験方法

「日局」11改正一般試験法の内の「溶出試験法」に準ずる。

溶出試験の種類：パドル法、200rpm

試料の固定：容器の上端から11cmの容器壁に両面テープにより固定

溶出液：水、500ml

##### (c) 定量法

溶出液を経時的に4ml宛採取し、0.4%水酸化ストロンチウム溶液10mlを添加し、50°Cの温水中で15分間加熱し、次いで氷水中で冷却して室温状態になる。この溶液に0.3%塩酸プロカイン溶液2mlと、35%塩酸溶液2mlと、0.1%塩酸-N-1-ナフチルエチレンジアミン溶液0.5mlとを添加して振盪し、次いで水を添加して全量を25mlにし、その20分間後に分光光度計を用い波長546nmで吸光度を測定し、この測定値を別途に作成した標準検量線(吸光度-溶出率表)と照合することにより溶出率を調べる。

##### (d) 結果及び考察

結果は第1及び2図のグラフに示されている通りであった。

これらのグラフから、本発明方法により得られる製剤は比較製造例による製剤と比較する場合に徐放効果において著しく優れていることが判明した。

尚、グラフには試験時間(第1回目の溶出液採取から最終回の溶出液採取までの時間)として14時間までしか示されていないが、製造例5による製剤試料は極限値に達するまでに24時間近く要し、従って薬物の倍散に用いられる水溶性高分子物質と、更にその担体となるべき水溶性高分子物質とを適

aftermixing each diameter 10 mm, it produced buccal of tablet which possesses the weight 150 mg doing with rotating press by compression molding.

#### Test Example 1 (Discharge test of leading part)

##### (A) Test sample

It could use trinitroglycerine formulation which is acquired with Production Example 1, 2, the 4 and 5 and Comparative Examples 1 and 2.

##### (B) Test method

"Pharmacopoeia Japonica" It corresponds to "elution test method" among 11th revision general test method.

Types: of elution test Paddle method and 200 rpm

Sample fixed: From upper edge of container in vessel wall of 11 cm with two-sided tape fixing.

Eluate: Water, 500 ml

##### (C) Quantification method

Eluate 4 ml address it recovers in timewise, adds 0.4 % strontium hydroxide solution 10 ml, the 15 min heats in warm water of 50 °C, cools next in ice water and forms in room temperature state. Adding with 0.3 % procaine hydrochloride solution 2 ml and 35 % hydrochloric acid solution 2 ml and 0.1 % hydrochloric acid -N-1-naphthyl ethylenediamine solution 0.5 ml in this solution, the shaking it does, adds water next and total amount in 25 ml after the none and 20 min it measures absorbance with wavelength 546 nm making use of spectrophotometer, it inspects elution ratio standard quantification line which drew up this measured value separately (absorbance-elution ratio chart) with by collating.

##### (D) Result and consideration

Result was as shown in graph of Figures 1 and 2.

As for formulation which is acquired from these graph, by this invention method when it compares with formulation due to Comparative Production Example, being superior considerably in slow release effect was ascertained.

Furthermore, In graph it is shown to only 14 hours test time (time from eluate recovery of 1st time, to eluate recovery of final.) as, but, Until it reaches to limiting value, 24 hours it required formulation sample due to the Production Example 5 soon, can manufacturing formulation where release time is



宜に組み合わせることにより、2-24時間程度の範囲内で放出時間の任意に設定された製剤を調製し得ることが判明した。

#### 試験例2 (口腔粘膜からの主薬の吸収試験)

##### (a) 供試試料

製造例1、4及び5により得られたトリニトログリセリン製剤

##### (b) 試験方法

ラットの口腔粘膜に製剤試料1錠を接着固定し、トリニトログリセリンの血中濃度変化を、Peter S. K. Yap等 "J. Pharm. Sci." 第67巻第582頁 (1978年) に記載されている方法に従って且つガスクロマトグラフィー (株式会社島津製作所製のタイプ「ECG」) を用いて16時間に亘り測定する。

##### (c) 結果及び考察

結果は第3図に示される通りであった。

このグラフから、何れの製剤試料の場合にも投与後1-2時間程度で薬物の血中濃度が最高レベルに達すること、その後の血中濃度の推移は製剤化に用いられた水溶性高分子物質の種類に依存すること及び水溶性高分子物質を適宜に組み合わせれば薬効の持続時間を2-24時間の範囲内で適宜に設定し得ることが判明した。

#### 試験例3 (接着性試験)

##### (a) 供試試料

製造例1、2、4及び5並びに比較製造例1及び2により得られたトリニトログリセリン製剤。

##### (b) 試験方法

ベークライト平板上に10 $\mu$ lの水を滴下し、20mm/minの応力速度で試料を上記のベークライト板に固定し、次いで400gの荷重を2分間かけて試料をベークライト板上に圧着した。この圧着試料について剪断方向 (応力速度:20mm/min) での保持力及び引張り方向での接着強さを測定する。

setoptionally inside range of 2-24 hours extent water soluble polymer substance which therefore is used for time scattering of drug and, furthermore by combining with the water soluble polymer substance which should become support appropriately, was ascertained.

Test Example 2 (absorption test of main agent from oral cavity mucosa)

##### (A) Test sample

Trinitroglycerine formulation which is acquired with Production Example 1 and 4 and 5.

##### (B) Test method

Fixing it does formulation sample 1 pill in oral cavity mucosa of rat, it follows blood concentration change of trinitroglycerine, to method which such as Peter S.K. Yap, in the "Journal of Pharmaceutical Sciences (ISSN 0022-3549, CODEN JPMSAE)" Vol.67 p.582 (1978) is stated it extends to 16 hours at same time making use of gas chromatography (type of Shimadzu Corporation make "ECG"), measures.

##### (C) Result and consideration

Result was as shown in Figure 3.

From this graph, in case of no formulation sample after prescribing blood concentration of the drug reaches to maximum level with 1-2 hours extent, after that as for change of blood concentration it depends on types of water soluble polymer substance which is used for formulating, if water soluble polymer substance were combined appropriately, the continuation time of drug effect it can setting appropriately inside range of the 2-24 hours was ascertained.

Test Example 3 (adhesiveness test)

##### (A) Test sample

Trinitroglycerine formulation which is acquired with Production Example 1, 2, 4 and 5 and the Comparative Production Example 1 and 2.

##### (B) Test method

Water of 10  $\mu$ l was dripped on Bakelite flat panel, with stress rate of the 20 mm/min sample was locked in above-mentioned Bakelite sheet, load of the 400g 2 min was applied next and sample pressure bonding was done on Bakelite sheet. shear direction (stress rate: 20 mm/min) with adhesive strength with gripping force and tension direction is measured concerning this pressure bonding sample.

結果は下記の表に示されるとおりであり、これから本発明方法により得られた製剤は比較例 1 及び 2 による製剤よりも高い接着性を有しており、接着力は製剤化に用いられる水溶性高分子物質の組合わせにより適宜変更し得ることが判明した。

試料	保持力 (g/mm)	接着強さ (sec/g)
製造例 1	0.048	1.07
比較製造例 1	0.004	0.11
製造例 2	0.026	12.14
比較製造例 2	0.002	0.39
製造例 4	0.031	10.21
製造例 5	0.052	0.97

#### 製造例 6

30%ジニトロイソソルバイド・ポリビニルアルコール（部分鹸化物）倍散体を先ず調製し、この倍散体1.7gに対してポリビニルアルコール（部分鹸化物）12.3gを添加し、次いで軽質無水珪酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合した後に回転プレス機にて圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバックル剤を製造した。

#### 比較製造例 3

30%ジニトロイソソルバイド・ポリビニルアルコール（部分鹸化物）倍散体の代わりに30%ジニトロイソソルバイド・乳糖倍散体を調製した以外は製造例 6 と全く同様に処理して各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバックル剤を製造した。

#### 製造例 7

10%ジニトログリセリン・ポリビニルピロリドンK-90倍散体を先ず調製し、この倍散体10gに対してポリビニルピロリドンK-90を4g添加し、次いで軽質無水珪酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合した後に回転プレス機にて圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバックル剤を製造した。

#### 比較製造例 4

30%ジニトログリセリン・ポリビニルピロリドンK-90倍散体の代わりに30%ジニトログリセリン・乳糖倍散体を調製

Result was as shown in below-mentioned chart, formulation which is acquired from now on with this invention method had had adhesiveness which is higher than formulation due to Comparative Examples 1 and 2, as for adhesion strength it can be modified appropriately with combination of water soluble polymer substance which is used for the formulating was ascertained.

#### Production Example 6

30 % di nitroisorbide \* poly vinyl alcohol (partial saponate) carrier was manufactured first, poly vinyl alcohol (partial saponate) 12.3g was added vis-a-vis this carrier 1.7g, next light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g were added and furthermore after mixing, each diameter 10 mm, buccal of tablet which possesses weight 150 mg was produced by compression molding doing with rotating press.

#### Comparative Production Example 3

Other than manufacturing 30 % di nitroisorbide \* lactose carrier in place of 30 % di nitroisorbide \* poly vinyl alcohol (partial saponate) carrier, treating completely in same way as Production Example 6, each diameter 10 mm, it produced the buccal of tablet which possesses weight 150 mg.

#### Production Example 7

10 % dinitroglycerine \* polyvinyl pyrrolidone K-90 carrier was manufactured first, polyvinyl pyrrolidone K-90 4g was added vis-a-vis this carrier 10g, next light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g were added and furthermore after mixing, each diameter 10 mm, buccal of tablet which possesses weight 150 mg was produced by compression molding doing with rotating press.

#### Comparative Production Example 4

Other than manufacturing 30 % dinitroglycerine \* lactose carrier in place of 30 % dinitroglycerine \* polyvinyl pyrrolidone K-

した以外は製造例6と全く同様に処理して各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバックル剤を製造した。

#### 試験例4 (主薬の溶出試験)

製造例6と比較製造例3により得られたジニトロイソソルバイド製剤に関して試験例1に準じて主薬の溶出試験を実施した。

即ち、溶出液を経時的に4ml宛採取し、採取した溶液及び標準ジニトロイソソルバイド溶液についてHPLC法にて操作を実施し、得られたピーク面積の比から薬物の溶出率を測定した。

結果は第4図のグラフに示されているとおりであり、乳糖倍散体を用いた比較製造例3による製剤は約1時間でほぼ全量が溶出してしまうが、製造例6による製剤の場合には約14時間程度まで徐放化できることが判明した。

#### 試験例5 (主薬の溶出試験)

製造例7と比較製造例4により得られたジニトログリセリン製剤に関して試験例1に準じて主薬の溶出試験を実施した。

結果は第5図のグラフに示されているとおりであり、乳糖倍散体を用いた比較製造例4による製剤は約1時間でほぼ全量が溶出してしまうが、製造例7による製剤の場合には8時間程度まで徐放化できることが判明した。

#### 比較製造例5

10%トリニトログリセリン・乳糖倍散体を先ず調製し、この倍散体10gに対してHPC-Lを4g添加し、次いで軽質無水珪酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合した後に回転プレス機にて圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバックル剤を製造した。

#### 比較製造例6

比較製造例5において調製した10%トリニトログリセリン・乳糖倍散体6.0g、製造例4において調製した10%トリニトログリセリン・HPC-L倍散体4.0g及びHPC-Lを4g添加し、次いで軽質無水珪酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合した後に回転プレス機にて圧縮成型する

90 carrier, treating completely in same way as Production Example 6, each diameter 10 mm, it produced the buccal of tablet which possesses weight 150 mg.

#### Test Example 4 (elution test of main agent)

Elution test of main agent was executed in regard to di nitroisobutide formulation which is acquired with Production Example 6 and Comparative Production Example 3, according to Test Example 1.

Namely, eluate 4 ml address it recovered in timewise, it execute d operation with HPLC method concerning solution and the standard di nitroisobutide solution which recover, it measured elution ratio of drug from ratio of peak area which is acquired.

Result is as shown in graph of Figure 4, essentially entire amount liquates the formulation due to Comparative Production Example 3 which uses lactose carrier with approximately 1 hour, but in case of formulation due to Production Example 6 to approximately 14 hours extent what the controlled release it is possible was ascertained.

#### Test Example 5 (elution test of main agent)

In Test Example 1 elution test of main agent was executed with corresponding in regard to dinitroglycerine formulation which is acquired with Production Example 7 and Comparative Production Example 4.

Result is as shown in graph of Drawing 5, essentially entire amount liquates the formulation due to Comparative Production Example 4 which uses lactose carrier, with approximately 1 hour, but in case of formulation due to Production Example 7 to 8-hour extent what controlled release it is possible was ascertained.

#### Comparative Production Example 5

10 % trinitroglycerine \* lactose carrier was manufactured first, HPC-L 4g was added vis-a-vis this carrier 10g, next light anhydrous silicic acid 0.3g and magnesium stearate 0.7g were added, furthermore after mixing, each diameter 10 mm, buccal of tablet which possesses weight 150 mg was produced by compression molding doing with rotating press.

#### Comparative Production Example 6

10 % trinitroglycerine \* lactose carrier 6.0g which is manufactured in Comparative Production Example 5, 10 % trinitroglycerine \* HPC-L carrier 4.0g which is manufactured in Production Example 4, and HPC-L 4g were added, next light anhydrous silicic acid 0.3g and the magnesium stearate 0.7g were

ことにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバッカル剤を製造した。

#### 比較製造例 7

比較製造例 5 において調製した10%トリニトログリセリン・乳糖倍散体3.0g、製造例 4 において調製した10%トリニトログリセリン・HPC-L 倍散体7.0g及びHPC-L を4g添加し、次いで軽質無水珪酸0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.7gを添加して更に混合した後に回転プレス機にて圧縮成型することにより各々直径10mm、重量150mgを有する錠剤状のバッカル剤を製造した。

#### 試験例 6 (主薬の溶出試験)

比較製造例 5-7 により得られたトリニトログリセリン製剤に関して試験例 1 に準じて主薬の溶出試験を実施し、製造例 4 により得られたトリニトログリセリン製剤の場合と比較した。

結果は第 6 図のグラフに示される通りであった。比較製造例 5-7 は製剤中に占める乳糖倍散体の量割合を漸次減じて製剤化したのであるが、該倍散体が製剤重量に対して20%を占めると(比較製造例 7 による製剤)、トリニトログリセリンの徐放性バッカル剤として既に好ましくないものになってしまうことが判る。

#### (発明の効果)

本発明方法によれば、ジニトログリセリン、トリニトログリセリン及びニトロイソソルバイドから選択された全身作用性薬物がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンから選択された水溶性高分子物質に先ず倍散され、この倍散体が更に上記の水溶性高分子物質と混合され、従って薬物は水溶性高分子物質に極めて均齊に分散された状態となっており、得られたバッカル剤を口腔粘膜に接着させると少なくとも2時間以上に亘り薬物は持続して放出され、粘膜を通じて徐々に吸収される。

尚、本発明方法により得られるバッカル剤は口腔粘膜に接着投与されても違和感や刺激性が少なく、長時間に亘り口腔粘膜に接着固定されていても会話や喫食の障害にはならない。

added and furthermore after mixing, each diameter 10 mm, buccal of tablet which possesses weight 150 mg was produced by compression molding doing with rotating press.

#### Comparative Production Example 7

10 % trinitroglycerine \* lactose carrier 3.0g which is manufactured in Comparative Production Example 5, 10 % trinitroglycerine \* HPC-L carrier 7.0g which is manufactured in Production Example 4, and HPC-L 4g were added, next light anhydrous silicic acid 0.3g and themagnesium stearate 0.7g were added and furthermore after mixing, each diameter 10 mm, buccal of tablet which possesses weight 150 mg was produced by compression molding doing with rotating press.

#### Test Example 6 (elution test of main agent)

In regard to trinitroglycerine formulation which is acquired with Comparative Production Example 5-7 it executed the elution test of main agent according to Test Example 1, it compared with the case of trinitroglycerine formulation which is acquired with Production Example 4.

Result was as shown in graph of Drawing 6. Comparative Production Example 5-7 did reducing quantity proportion of lactose carrier which is occupied in the formulation gradually, formulating, but said carrier when 20 % is occupied vis-a-vis formulation weight (formulation due to Comparative Production Example 7. ), it understands that it becomes already desirable ones as controlled release buccal of trinitroglycerine.

#### (Advantages of invention)

In this invention method we depend, dinitroglycerine, systemic drug which is selected from trinitroglycerine and nitroisobutyl hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, In water soluble polymer substance which is selected from poly vinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone first time scattering to be done, This carrier is mixed furthermore above-mentioned water soluble polymer substance, therefore when drug in water soluble polymer substance has become state which dispersion is done in quite balance, glues buccal which is acquired to the oral cavity mucosa, it extends to 2 hours or more at least and, drug is discharged, continuing, is absorbed gradually via mucosa.

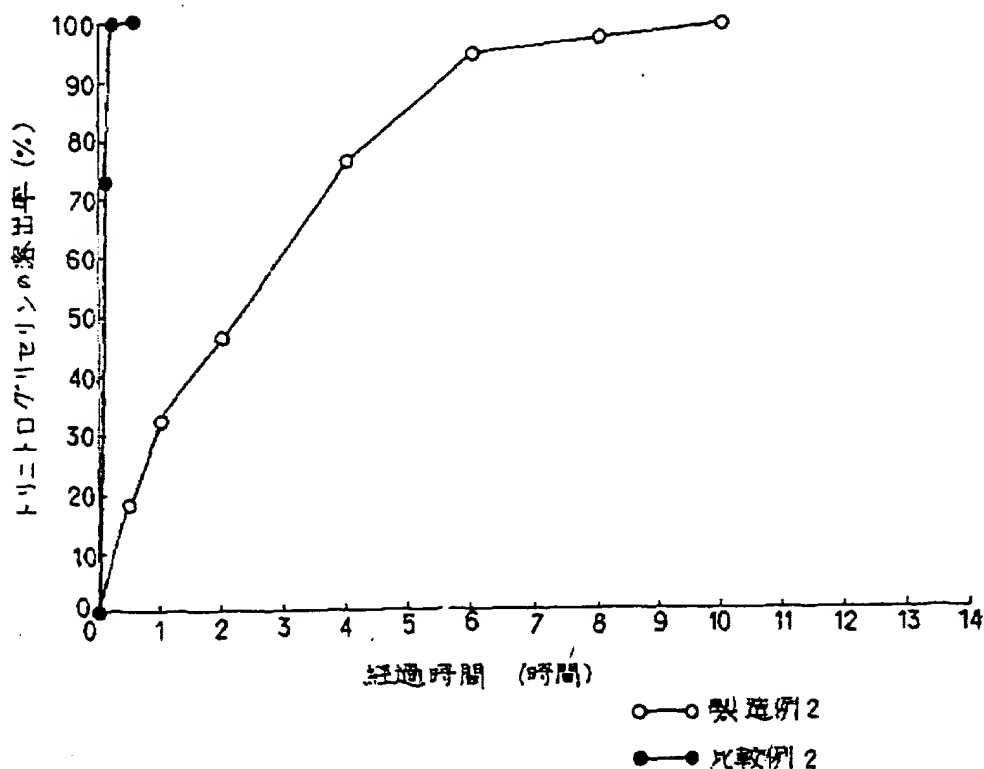
Furthermore, as for buccal which is acquired by this invention method glueing being prescribed by oral cavity mucosa sense of misfit and irritating property are little, extend to lengthy and fixing are done in oral cavity mucosa and do not become damage of conversation and eating.

【図面の簡単な説明】第1及び2図は製造例1、4及び5並びに比較製造例1において得られたバツカル剤に関する薬物（トリニトログリセリン）の経時的な溶出挙動を示すグラフであり、第3図は製造例2及び比較製造例2において得られたバツカル剤をラットの口腔粘膜に接着投与した場合における薬物（トリニトログリセリン）の経時的血中濃度変化を示すグラフであり、第4図は製造例6及び比較製造例3において得られたバツカル剤に関する薬物（ニトロイソソルバイド）の経時的な溶出挙動を示すグラフであり、第5図は製造例7及び比較製造例4において得られたバツカル剤に関する薬物（トリニトログリセリン）の経時的な溶出挙動を示すグラフであり、第6図は製造例4並びに比較製造例4、5及び6において得られたバツカル剤に関する薬物（トリニトログリセリン）の経時的な溶出挙動を示すグラフであり、薬物の乳糖散体が薬物の溶出性に及ぼす影響を示すものである。

[Brief Explanation of the Drawing(s)] As for Figures 1 and 2 being a graph which shows timewise elution behavior of drug (trinitrolycerine) regarding buccal which is acquired in Production Example 1, 4 and 5 and Comparative Production Example 1 to be, As for Figure 3 buccal which is acquired in Production Example 2 and the Comparative Production Example 2 being a graph which shows timewise blood concentration change of drug (trinitrolycerine) in the case where it glues prescribes to oral cavity mucosa of rat to be, As for Figure 4 being a graph which shows timewise elution behavior of drug (nitroisosorbide) regarding buccal which is acquired in Production Example 6 and Comparative Production Example 3 to be, Drawing 5 is graph which timewise elution behavior of drug (trinitrolycerine) regarding the buccal which is acquired in Production Example 7 and Comparative Production Example 4 moisture is done, the Drawing 6 is graph which shows timewise elution behavior of drug (trinitrolycerine) regarding the buccal which is acquired in Production Example 4 and Comparative Production Example 4 and 5 and 6 is something which shows influence which lactose carrier of drug causes to elution behavior of drug.

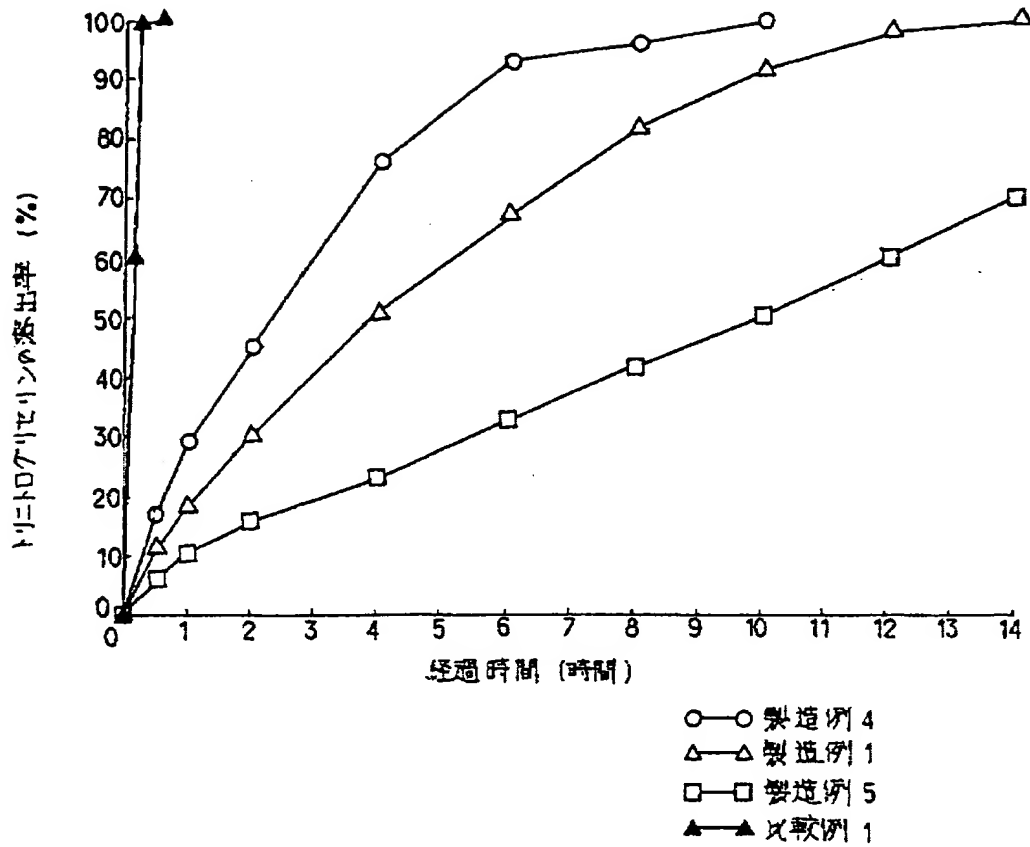
【第2図】

&lt; Figure 2 &gt;



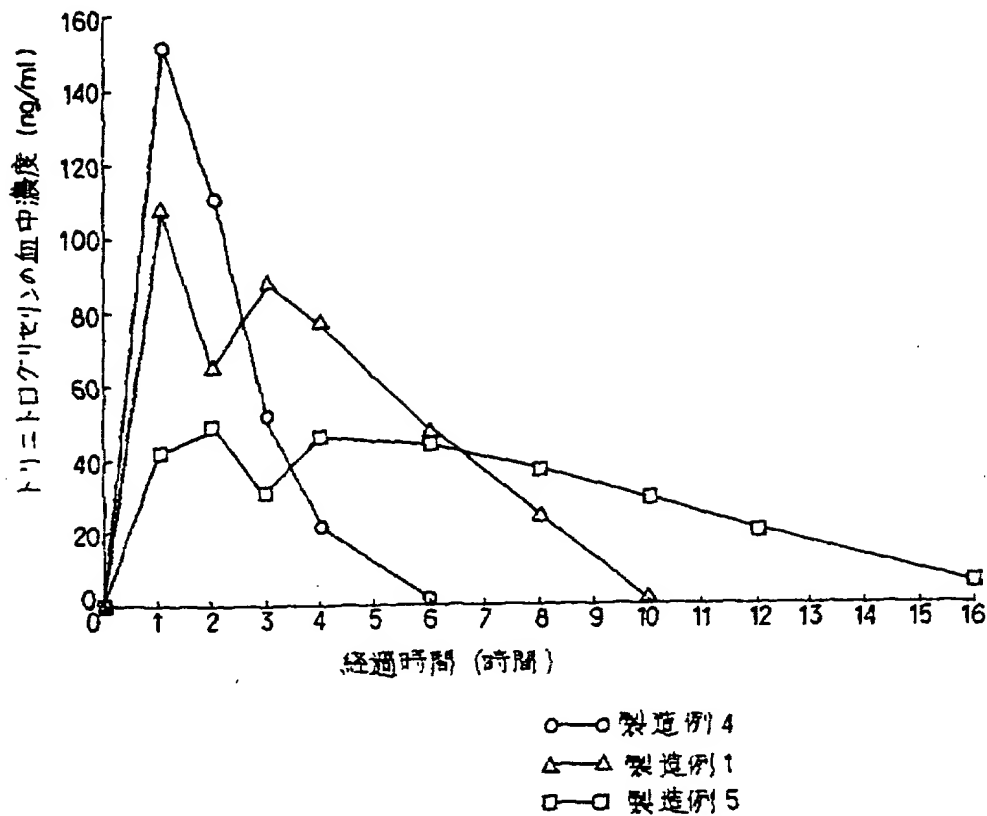
【第1図】

&lt; Drawing 1 &gt;



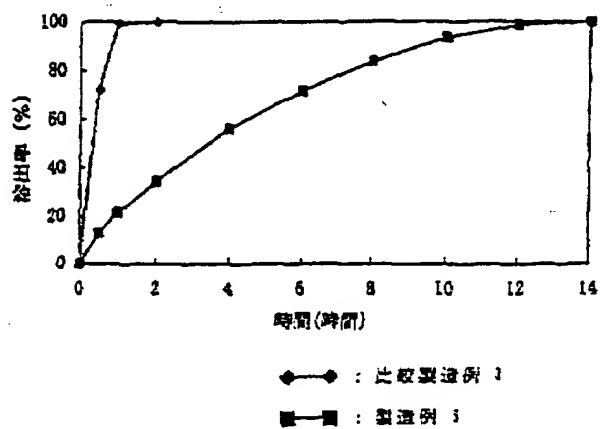
【第3図】

&lt; Figure 3 &gt;



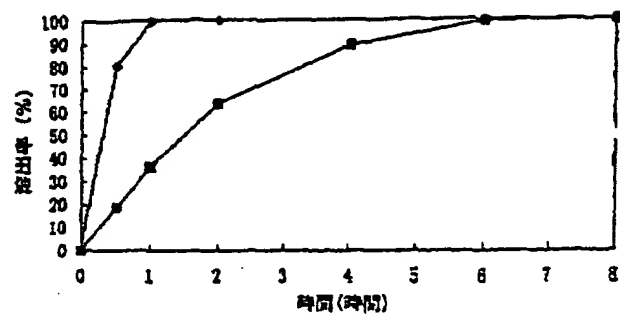
【第4図】

&lt; Figure 4 &gt;



【第5図】

&lt; Drawing 5 &gt;

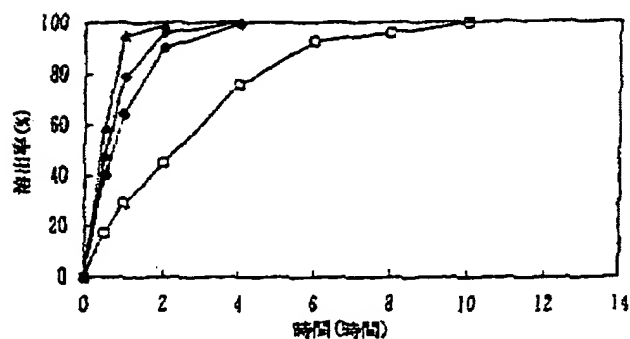


◆—◆ : 比較製造例 4

■—■ : 製造例 7

【第6図】

&lt; Drawing 6 &gt;



□—□ : 製造例 4

▲—▲ : 比較製造例 5

◆—◆ : 比較製造例 6

●—● : 比較製造例 7